

AKUT ST-SEGMENT YÜKSELMELİ MİYOKART İNFARKTÜSLÜ HASTALARDA BAŞVURU SIRASINDAKİ PLAZMA FİBRİNOJEN DÜZEYİ FİBRİNOLİTİK TEDAVİ SONRASI ÖLÇÜLEN TIMI KARE SAYISIYLA İLİŞKİLİ MİDİR ?

IS THERE ANY ASSOCIATION BETWEEN THE ADMISSION PLASMA FIBRINOGEN LEVEL AND THE TIMI FRAME COUNT MEASURED AFTER CORONARY ANGIOGRAPHY IN PATIENTS WITH ACUTE ST SEGMENT ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION ?

A.Savaş ÇELEBİ¹, Serkan GÖKASLAN²

¹TOBB Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

²Afyonkarahisar Sağlık Bilimleri Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

ÖZ

AMAÇ: Artmış plazma fibrinojen düzeyi akut koroner sendromda kötü prognoz ve istenmeyen kardiyovasküler olaylarla ilişkilidir. Ancak bu durumun patofizyolojisi yeterince bilinmemektedir. Biz bu çalışmada, akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü hastalarında fibrinolitik tedaviye yanıtın fibrinojen düzeyi ile ilişkisini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmaya, akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü nedeniyle semptomların ilk 12 saati içinde fibrinolitik tedavi uygulanan 128 hasta (79 erkek, 49 kadın ort yaş 56.3 ±7.4) alındı. Hastalardan başvurudan hemen sonra plazma fibrinojen düzeyi ölçüldü ve intravenöz fibrinolitik tedavi uygulandı. Hastalara ilk 72 saat içinde koroner anjiyografi yapıldı ve infarktüsle ilişkili arter için TIMI kare sayısı hesaplandı. TIMI kare sayısının ≥40 olması yetersiz reperfüzyon, <40 olması ise tam reperfüzyon olarak tanımlandı.

BULGULAR: Hastaların 52'sinde (%40.6) tam reperfüzyon, 76'sinde (%59.4) ise yetersiz reperfüzyon saptandı. Plazma fibrinojen düzeyi tam reperfüzyon sağlanan hastalarda, sağlanmayanlara kıyasla anlamlı olarak düşüktü (322±26.4 mg/dl ve 498±36.8 mg/dl; p=0.006). Başvuru esnasında ölçülen yüksek fibrinojen düzeyi fibrinolitik tedaviye yetersiz reperfüzyon yanıtının bağımsız öngördürücüsü idi (OR=4.8, %95 güven aralığı 1.2-17.3; p<0.0001).

SONUÇ: Fibrinolitik tedavi uygulanan akut ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü hastalarda başvuru esnasında plazma fibrinojen yüksekliği, fibrinolitik tedaviye yetersiz reperfüzyon yanıtıyla dolayısıyla kötü prognozla ilişkili olabilir.

ANAHTAR KELİMELELER: Fibrinojen, Fibrinolitik tedavi, Koroner anjiyografi, Miyokard infarktüsü, Reperfüzyon

ABSTRACT

OBJECTIVE: Increased plasma fibrinogen level is associated with adverse events in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. However, the exact pathophysiologic mechanism is unknown. In this study, we evaluated the association between admission plasma fibrinogen level and reperfusion response to fibrinolytic therapy.

MATERIAL AND METHODS: The study included 128 patients (79 males, 49 females; mean age 56.3 ±7.4 years) who received fibrinolytic therapy within the first 12 hours of symptom onset for acute ST-segment elevation MI. Venous blood samples were obtained to determine admission plasma fibrinogen level and subsequently, fibrinolytic therapy administered. Coronary angiography was performed within the first 72 hours and the TIMI frame count was measured for the infarct-related artery. TIMI frame counts of <40 and ≥40 were defined as complete and incomplete reperfusion, respectively.

RESULTS: Complete reperfusion was achieved in 52 patients (40.6%) and reperfusion incomplete in 76 patients (59.4%). Patients with complete reperfusion had a significantly lower admission plasma fibrinogen level compared to those with incomplete reperfusion response (322±26.4 mg/dl vs 498±36.8 mg/dl; p=0.006). Increased admission fibrinogen level was an independent predictor of incomplete reperfusion response to fibrinolytic therapy (OR=4.8, %95 CI 1.2-17.3; p<0.0001)

CONCLUSIONS: Higher plasma fibrinogen level is associated with both insufficient reperfusion response to fibrinolytic therapy and poor prognosis.

KEYWORDS: Fibrinogen, Fibrinolytic therapy, Coronary angiography, Myocardial infarction, Reperfüzyon

GİRİŞ

Akut faz reaktanı olan fibrinojen kronik inflammatuar sürecin önemli mediatörlerindedir ve aterosklerotik süreçte plak gelişiminde, trombosit ve lökosit agregasyonunda önemli rol oynamaktadır (1-3). Artmış fibrinojen düzeyleri akut miyokard infarktüsü riskinde artışla ilişkilidir. Ek olarak artmış fibrinojen düzeyleri kötü prognozla da ilişkili bulunmuştur (4). Ancak kötü prognozla ilişkili olmasının patofizyolojik nedenleri yeterince bilinmemektedir. Biz bu çalışmada fibrinojen düzeylerinin reperfüzyona etkisini araştırmayı planladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya, akut ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü nedeniyle semptomların ilk 12 saati içinde fibrinolitik tedavi uygulanan 128 hasta alındı. Fibrinolitik tedaviye kontrendikasyon (aktif kanama, kanama diatezi, aort diseksiyonu şüphesi, sistolik arteriyel kan basıncının >180 mmHg olması, son üç ay içinde inme öyküsü, son bir ay içinde önemli travma veya ameliyat öyküsü, ≥75 yaş, trombofili) olanlar ve ciddi karaciğer veya renal hastalığı olanlar çalışma dışı bırakıldı. Bilinen inflammatuar hastalığı olanlar ve kardiyojenik şok tablosunda başvuran hastalar yine çalışmaya dahil edilmedi.

Akut ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü, 30 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısıyla beraber elektrokardiyogramda birbirini takip eden iki prekordiyal veya inferiyor derivasyonda >1 mm ST-segment yükselmesi olarak tanımlandı.

Hastalardan başvurudan hemen sonra, plazma fibrinojen düzeyi ölçülmesi için sitratlı tüplere venöz kan örneği alındı ve ortalama bir saat içinde Beckman Coulter ACL-TOP analizler (Beckman Coulter Life Sciences, Indianapolis, Indiana) Lexington, Massachusetts) ile plazma fibrinojen ölçümü yapıldı.

Kan örneklerin alınmasını takiben hastalara 1.5 milyon IU streptokinaz 60 dk intravenöz infüzyon veya t-PA (15 mg bolusu takiben 50 mg 30 dk; 35 mg 1 saat içinde) şeklinde uygulandı ve eşzamanlı olarak klopidogrel 300 mg yükleme

dozunu takiben 75 mg/gün, fraksiyone olmayan heparin 0.01 ml/kg, statin 40 mg/gün, asetil salisilik asit 100 mg/gün verilmeye başlandı.

Hastalara ilk 72 saat içinde standart projeksiyonlarda selektif koroner anjiyografi yapıldı. Dijital anjiyogramlar bağımsız iki kardiyolog tarafından değerlendirildi. Infarktla ilişkili arter için TIMI kare sayısı Gibson ve ark. tarafından tanımlanmış yöntemle hesaplandı. Enfarktla ilişkili koroner arterde kontrast opasitesinin ilk görüldüğü kare ile enfarktla ilişkili arterde belirlenmiş son noktaya kontrast opasitesinin ulaştığı andaki kare değerlerinin farkı TIMI kare sayısı olarak hesaplandı. Sol ön inen arter ve sol sirkumfleks arter, sol veya sağ anteriyor oblik (kudal açıyla) pozisyonda; sağ koroner arter ise sol anteriyor oblik pozisyonda (kraniyal açıyla) değerlendirildi. Belirlenmiş son noktalar, sol ön inen koroner arter için apikal çatallanma noktası, sol sirkumfleks arter için sorumlu lezyonu içeren segmentten en uzak distal bifürkasyon noktası ve sağ koroner arter için posterolateral arterin ilk dalı idi. Sol ön inen koroner arter için hesaplanan TIMI kare sayısı 1.7'ye bölünerek düzeltilmiş TIMI kare sayısı hesaplandı. Reperfüzyonun olmadığı hastalarda TIMI kare sayısı 100 olarak kabul edildi. TIMI kare sayısının ≥40 olması yetersiz reperfüzyon, <40 olması ise tam reperfüzyon olarak tanımlandı. Hastalar TIMI kare sayısı temel alınarak grup 1 (TIMI kare sayısı ≤40) ve grup 2 (TIMI kare sayısı >40) olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastalar altı ay süresince takip edildi.

Çalışma protokolü ve çalışma dizaynı Helsinki bildirgesine uygun olarak yapıldı. Hastalardan yazılı onam ve hastane yönetiminden çalışma izni alındı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistik değerlendirme SPSS 18.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama±SS, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak hesaplandı. Bağımsız iki grup karşılaştırılmasında Student t-testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. İki sürekli

değişken arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirildi. Bağımsız değişkenlerin TIMI kare sayısı üzerine etkisi çok değişkenli lojistik regresyon testiyle değerlendirildi. P değerinin 0.05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇ

Çalışmaya alınan 128 hastanın (79 erkek, 49 kadın, ort yaş 56.3 ±7.4) %40.6'sı grup 1 yani tam perfüzyon; %59.4'ü grup 2 yani yetersiz perfüzyon grubunda sınıflandı. Grupların temel karakteristik özellikleri (Tablo 1)'de karşılaştırılmıştır.

Tablo 1: Bazal karakteristik özellikler

	Grup 1 (TIMI <40) n= 52	Grup 2 (TIMI ≥40) n= 76	p
Yaş,yıl	53.5±10.1	58.3±14.2	0.003
Cinsiyet (E),n(%)	38 (73)	41 (53.9)	0.001
BKI	22±3.8	23±2.6	0.220
SKB,mmhg	122.3±18.5	129.7±9.6	0.650
DKB,mmhg	75.5±7.3	72.4±3.6	0.520
KH,bpm	82.3±11.6	84.5±12.8	0.080
Öncesinde KAH öyküsü,n (%)	8 (15.3)	14 (18.4)	0.890
HT, n (%)	13 (25)	17 (22.3)	0.068
DM, n (%)	10 (19.2)	8 (10.5)	<0.001
HL, n (%)	12 (23.1)	18 (23.6)	0.120
Sigara, n (%)	19 (36.5)	28 (36.8)	0.230
İlaç kullanımı, n(%)			
ASA	24 (46.1)	32 (42.1)	0.094
Beta bloker	12 (23.1)	15 (19.7)	0.086
Statin	4 (7.7)	7 (9.2)	0.380
ACE inh.	8 (15.3)	10 (13.1)	0.520
KKB	4 (7.7)	6 (7.8)	0.900

BKI: Beden kitle indeksi, SKB: Sistolik kan basıncı, DKB: Diyastolik kan basıncı, KH: Kalp Hızı, KAH: Koroner arter Hastalığı, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, HL: Hipertlipidemi, ASA: Asetilsalisilik asit, ACE inh: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, KKB: Kalsiyum kanal blokleri

Fibrinolitik tedaviye yeterli perfüzyon yanıtı alınmayan hastalar, tam perfüzyon sağlanan hastalarla karşılaştırıldığında daha yaşlıydı (58.3±14.2 ve 53.5±10.1; p=0.003) ve ağrı-iğne zamanı daha uzundu (6.8±2.1 saat ve 4.7±1.3 saat; p<0.001).

Diyabetik hasta oranı perfüzyonun yetersiz olduğu grupta anlamlı olarak yüksekti. Serum kreatinin, hs-C reaktif protein ve lökosit düzeyleri yetersiz perfüzyon grubunda anlamlı olarak yüksekti. Ortalama TIMI kare sayısı grup 1'de 33.5±4.8 iken, grup 2'de 71.3±16.2 idi ve gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001).

Plazma fibrinojen düzeyi tam perfüzyon sağlanan hastalarda, yetersiz perfüzyon olan hastalara kıyasla anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (322±26.4 mg/dl ve 498±36.8 mg/dl; p=0.006). İnfarktla ilişkili arter, fibrinolitik ajan veya miyokart infarktüsünün lokalizasyonu açısından gruplar arasında fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2: Laboratuvar ve koroner anjiyografi bulguları

	Grup 1 (TIMI <40) n= 52	Grup 2 (TIMI ≥40) n= 76	p
Glukoz mg/dl	88.8±12.3	86.1±10.4	0.440
Kreatinin mg/dl	0.9 ± 1.3	1.2±0.8	0.062
Lökosit (x10 ³ /µl)	7.2±3.4	9.9±2.6	0.033
Trombosit (x10 ³ /µl)	217.5±84.2	298.7 ±36.1	0.044
Hemoglobin (g/dl)	12.1±1.8	12.4±1.3	0.702
C-reaktif protein (mg/dl)	1.2±0.9	3.2±0.4	0.010
Fibrinojen(mg/dl)	322±26.4	498±36.8	0.006
LDL-Kolesterol (mg/dl)	86.2± 33.9	88.5 ± 36.2	0.489
Trigliserid (mg/dl)	134.1±52.3	153.8± 68.7	0.512
TIMI kare sayısı,ort	33.5±4.8 iken	71.3±16.2	<0.001
MI lokalizasyonu			
Anterior, n	28	38	0.369
İnferior, n	20	30	0.850
Posterolateral, n	4	8	0.122
t-PA	17	24	0.061
Streptokinaz	35	52	0.928
İnfarkt ilişkili arter			
LAD	28	38	0.364
Cx	8	12	0.182
RCA	16	26	0.900

LAD:sol ön inen koroner arter, CX: sirkümler arter, RCA: sağ koroner arter

Kardiyovasküler istenmeyen olaylar yetersiz perfüzyon grubunda anlamlı olarak yüksekti (Tablo 3).

Tablo 3: Altı aylık takip süresince istenmeyen olay sıklığı

	Grup 1 (TIMI <40) n= 52	Grup 2 (TIMI ≥40) n= 76	p
Kardiyovasküler Ölüm, n(%)	4 (7.7)	9 (11.8)	0.002
Sol ventrikül yetmezliği (LVEF<45), n(%)	8 (15.3)	18 (23.6)	0.008
Ventriküler Aritmi, n(%)	3 (5.8)	12 (15.7)	0.038
Atriyal aritmi, n(%)	4 (7.7)	8 (10.5)	0.084
Ciddi Kanama, n(%)	2 (3.8)	5 (6.5)	0.740

LVEF:Sol ventrikül ejeksiyon bozukluğu

Başvuru sırasındaki plazma fibrinojen düzeyi ile yetersiz perfüzyon yanıtı arasında ileri derecede anlamlı ilişki gözlemlendi (r=0.652, p<0.0001). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, artmış plazma fibrinojen düzeyi (OR=4.8, %95 güven aralığı 1.2-17.3; p<0.0001), yaş (OR=3.3, %95 güven aralığı 2.3-9.1; p<0.0001), ağrı-iğne zamanı (OR=2.7, %95 güven aralığı 1.1-8.3; p<0.0001) ve diyabetin (OR=5.6, %95 güven aralığı 3.9-14.1; p=0.0008) yetersiz perfüzyon yanıtı için bağımsız öngördürücüler olduğu bulundu. Korelasyon analizinde, plazma fibrinojen düzeyi ile perfüzyon yanıtı arasında negatif korelasyon gözlemlendi (r=-0.128, p<0.0001).

TARTIŞMA

Biz bu çalışmada akut ST-segment yükselmeli miyokart infarktüsünde başvuru esnasında ölçülen plazma fibrinojen düzeyinin perfüzyonun bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu gösterdik. Çalışmamızda artmış fibrinojen düzeyleri yetersiz perfüzyonla ilişkili bulundu.

Akut ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü seyrinde perfüzyonun yetersiz olması

hem kısa hem de uzun dönem morbidite ve mortalite riskinde artışa neden olmaktadır (5,6). Reperfüzyonun sağlanması miyokard canlılığı ve fonksiyonunu korumayı sağlamaktadır. Bu nedenle akut ST segment yükselmeli miyokard infarktüsünde reperfüzyonun sağlanması temel tedavi hedefidir ve bunu primer perkutan girişim veya intravenöz yolla fibrinolitik tedavi sağlamaktadır. Elbette primer perkutan koroner girişim reperfüzyonun sağlanması konusunda fibrinolitik tedaviye kıyasla anlamlı olarak üstündür (7,8). Ancak ülkemizde halen birçok merkezde primer perkutan koroner girişim imkanı yoktur ve fibrinolitik tedavi uygulamasına devam edilmektedir. Literatürde fibrinolitik tedaviye tam reperfüzyon yanıtının hastaların yaklaşık %50-60'ında sağlandığı bildirilmektedir (9). Biz çalışmamızda yeterli reperfüzyon oranını yaklaşık %40.6 olarak tespit ettik. Bizim çalışmamızda oranın düşük olmasının nedeni ağrı-iğne zamanının uzun olması olabilir.

Trombolitik tedaviye reperfüzyon yanıtı, invaziv veya invaziv olmayan yöntemlerle değerlendirilebilir. İnvaziv olmayan yöntemler, ağrının azalması veya tamamen ortadan kalkması, fibrinolitik tedavi başlangıcından 90 dakika sonra çekilen elektrokardiyogramda %50 veya daha fazla ST-segment çöküşü olması ve kardiyak enzim düzeyinin azalmasıdır. İnvaziv yöntemler ise koroner anjiyografi yapılarak infarktla ilişkili arterde TIMI akımının veya TIMI kare sayısının hesaplanmasıdır. Biz çalışmamızda standardizasyonu yapılmış olan invaziv yöntemle ölçümü tercih ettik. Yapılan çalışmalarda TIMI kare sayısının ≥ 40 olması yetersiz perfüzyon olarak kabul edilmektedir (10). Bu nedenle biz de çalışmamızda reperfüzyon yanıtında TIMI kare sayısının < 40 olmasını yeterli perfüzyon olarak kabul ettik.

Fibrinojen ateroskleroz gelişim sürecinde rol oynayan önemli bir akut faz reaktanıdır. Fibrinojen aterosklerotik süreçte trombosit agregasyonu ve adezyonunda rol almaktadır. Ayrıca inflamasyonun diğer basamaklarında da etkindir (11,13). Akut koroner sendrom patogenezinin ana basamağı olan plak rüptürü-

nün ardından trombositlerin agregasyonu, subendotelial kollajene adezyonu ve aktivasyonu aşamalarında fibrinojen anahtar rol üstlenmektedir. Dolayısıyla fibrinojen ne kadar artarsa inflamasyon ve thrombus yükü de o oranda artmaktadır. Oluşan hassas plak formasyonu da fibrinojen düzeylerini daha çok artırmakta ve bu bir döngü şeklinde sürmektedir.

Özetle aterosklerotik sürecin ciddiyeti fibrinojen düzeyleriyle doğru orantılı seyretmektedir. Zaten yapılan çalışmalarda artmış fibrinojen düzeylerinin akut miyokard infarktüsü sürecinde istenmeyen kardiyak olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (14,17). Ancak bu durum sadece aterosklerotik sürecin ciddiyetiyle mi bağlantılıdır sorusunun yanıtı bilinmemektedir.

Biz çalışmamızda bu durumun aynı zamanda artmış fibrinojen düzeylerinin tedaviye yanıtı da azaltmasıyla ilgili olabileceğini düşündük. Sonuç olarak bizim çalışmamızda başvuru esnasında plazma fibrinojen düzeyi yüksek olan grupta reperfüzyon anlamlı olarak yetersizdi. Belki de artmış fibrinojenin kötü prognoz göstergesi olması reperfüzyonu sürecinde olumsuz etkinlik göstermesiyle ilişkili olabilir.

Çalışmamızda fibrinolitik tedaviye yetersiz yanıtın öngördürücüleri başvuru esnasında fibrinojen düzeyinin yüksek olması, ileri yaş, diabetes mellitus varlığı ve ağrı-iğne zamanının uzun olması idi.

Fibrinolitik tedaviye reperfüzyon yanıtının erken belirlenmesi, ileri invaziv tedavi seçeneklerinin hızlı ve etkin uygulanmasını sağlayabilir. Başvuru esnasında ölçülen fibrinojen değerinin yüksek olmasını reperfüzyona yanıtızlığın bir öngördürücüsü olarak değerlendirilerek ve bu hastalarda invaziv reperfüzyon yöntemlerini vakit kaybetmeden uygulamak faydalı olacaktır.

Sonuç olarak, Fibrinojen akut miyokard enfarktüsü sürecinde önemli rol oynamaktadır. Başvuru esnasında ölçülecek plazma fibrinojen düzeyleri fibrinolitik tedaviye yanıtın yetersiz olduğu riskli hasta grubunu belirlemede yol gösterici olabilir.

KAYNAKLAR

1. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA*. 1987 4;258(9):1183-6.
2. Rallidis LS, Zolindaki MG, Manioudaki HS, Laoutaris NP, Velissaridou AH, Papasteriadis EG. Prognostic value of C-reactive protein, fibrinogen, interleukin-6, and macrophage colony stimulating factor in severe unstable angina *Clin Cardiol*. 2002;25(11):505-10.
3. Verheggen PW, de Maat MP, Cats VM, et al.. Inflammatory status as a main determinant of outcome in patients with unstable angina, independent of coagulation activation and endothelial cell function. *Eur Heart J*. 1999;20(8):567-74.
4. Ang L, Behnamfar O, Palakodeti S, et al. Elevated Baseline Serum Fibrinogen: Effect on 2-Year Major Adverse Cardiovascular Events Following Percutaneous Coronary Intervention. *J Am Heart Assoc*. 2017 18;6(11).
5. Takemura G, Nakagawa M, Kanamori H, Minatoguchi S, Fujiwara H. Benefits of reperfusion beyond infarct size limitation. *Cardiovasc Res*. 2009 15;83(2):269-76.
6. Van Domburg RT, Sonnenschein K, Nieuwlaat R, et al. Sustained benefit 20 years after reperfusion therapy in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005 5;46(1):15-20.
7. Huynh T, Perron S, O'Loughlin J, et al. Comparison of primary percutaneous coronary intervention and fibrinolytic therapy in ST-segment-elevation myocardial infarction: bayesian hierarchical meta-analyses of randomized controlled trials and observational studies. *Circulation*. 2009 23;119(24):3101-9.
8. Wallace EL, Kotter JR, Charnigo R, et al. Fibrinolytic therapy versus primary percutaneous coronary interventions for ST-segment elevation myocardial infarction in Kentucky: time to establish systems of care? *South Med J*. 2013;106(7):391-8.
9. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. The GUSTO Angiographic Investigators. *N Engl J Med* 1993;329:1615-22.
10. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, et al. TIMI frame count: a quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88.
11. Smith EB. Fibrinogen and atherosclerosis. *Wien Klin Wochenschr*. 1993;105(15):417-24.
12. Smith EB. Lipids and plasma fibrinogen: early and late composition of the atherosclerotic plaque. *Cardiologia*. 1994 Dec;39(12 Suppl 1):169-72.
13. Zhou B, Pan Y, Yu Q, Zhai Z. Fibrinogen facilitates atherosclerotic formation in Sprague-Dawley rats: A rodent model of atherosclerosis. *Exp Ther Med*. 2013;5(3):730-734.
14. Zhang Y, Zhu CG, Guo YL, et al. Fibrinogen and the Severity of Coronary Atherosclerosis among Adults with and without Statin Treatment: Lipid as a mediator. *Heart Lung Circ*. 2016;25(6):558-67.
15. Cristal N, Slonim A, Bar-Ilan I, Hart A. Plasma fibrinogen levels and the clinical course of acute myocardial infarction. *Angiology*. 1983;34(11):693-8.
16. Coppola G, Rizzo M, Abrignani MG, et al. Fibrinogen as a predictor of mortality after acute myocardial infarction: a forty-two-month follow-up study. *Ital Heart J*. 2005;6(4):315-22.
17. De Sutter J, De Buyzere M, Gheeraert P, et al. Fibrinogen and C-reactive protein on admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2001;157(1):189-96.